

Aspectos Biomatemáticos de la Cardioestimulación Eléctrica Crónica¹

Roberto Suárez-Antola

Instituto de Ciencias Exactas, Facultad de Humanidades y Ciencias
Universidad de la República

Introducción

Cuando el marcapaso natural del corazón no funciona bien y se produce una arritmia, es posible restituir el ritmo cardíaco a valores adecuados utilizando los impulsos eléctricos de un marcapaso artificial.

Como la estimulación eléctrica del corazón presenta un umbral, si se fija una duración para el pulso estimulador, su amplitud debe superar un valor mínimo para que el equipo pueda capturar el miocardio, provocando un potencial de acción que se propague a toda la masa de músculo y pueda desencadenar una contracción ventricular adecuada para mantener la función de la bomba cardíaca.

Los marcapasos constan de un generador de impulsos eléctricos, un cable (o cables) en el interior de un catéter de un material aislante y un electrodo (o electrodos) en el extremo del cable (o cables).

Una parte de los problemas de investigación que se plantean a propósito de la estimulación eléctrica crónica del corazón involucran directa o indirectamente a los electrodos de marcapaso. En el momento actual (comienzos de la década del ochenta) la migración de los electrodos y las variaciones temporales del umbral de excitabilidad eléctrica del corazón, son dos de los principales problemas que debe afrontar el tratamiento por medio de marcapasos artificiales.

Para mantener un margen de seguridad razonable es necesario estimular el miocardio con equipos que liberen, en cada pulso, una cantidad de energía considerablemente mayor que la que en principio podría ser suficiente para lograr la estimulación. Esto conduce a que las baterías duren menos, a que se altere más fácilmente la superficie de los electrodos y a que el costo del equipo sea sensiblemente mayor.

La aparición de equipos con salida regulable ha venido a aumentar, por su parte, el interés que presenta el estudio del así llamado “incremento fisiológico” del umbral de excitabilidad del

¹ El presente trabajo es una versión modificada de “Aspectos Biomatemáticos de la Cardioestimulación Eléctrica Crónica”, publicado originalmente en abril de 1983. Ese libro describe con cierto detalle un trabajo de investigación presentado por el autor, el 18 de agosto de 1982, en el I Congreso Internacional de Biomatemática, realizado en San Miguel de Tucumán, Argentina. Del texto original, en la presente versión se suprimieron los detalles del tratamiento electroquímico de la interfaz entre los electrodos y los tejidos biológicos. En compensación se introdujo un grado mayor de detalle en el tratamiento del umbral y se abordan los umbrales para pulsos de voltaje controlado con un grado mayor de generalidad, siguiendo los trabajos “Teoría de Electrodo de Campo Constante en la Cardio-estimulación Eléctrica”, presentado en el II Congreso Internacional de Biomatemática, llevado a cabo en Buenos Aires, Argentina, 1984 y “The time constants for cathodic make stimulation of electrical syncytia: an application to cardiac pacing”, publicado en *Proceedings of the Annual Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, Philadelphia, USA, 2006. Pese a sus limitaciones (en 2019 bien evidentes) no se actualizó la totalidad del contenido debido a que, en opinión del autor, el trabajo original presenta algunos aspectos que aún hoy, no son bien conocidos o incluso, al parecer, no han sido publicados por otros. Los avances más recientes se mencionan en un Apéndice y los trabajos correspondientes se pueden encontrar en la bibliografía complementaria.

Aspectos Biomatemáticos de la Cardioestimulación Eléctrica Crónica
(Biomathematical Aspects of Chronic Electrical Cardiac Stimulation)
April 1983 (reviewed July 1919)

corazón, desde que un conocimiento lo suficientemente preciso de la evolución temporal del umbral, adaptado a cada paciente, permitiría ajustar la salida del equipo estimulador regulable hasta un mínimo compatible con la seguridad en el tratamiento.

En un trabajo previo (que en parte es una base experimental para el presente trabajo) se estudió la evolución de las variables del umbral que se utilizan en la práctica clínica para caracterizar el umbral de excitabilidad del corazón humano, se analizó el origen de las modificaciones que sufre la impedancia del cátodo estimulador y se construyó un predictor estadístico del umbral a partir de los valores medidos en el momento de la implantación y durante los primeros tres días a partir de ese momento (Fiandra, Suárez Antola y otros, 1981).

En lo que sigue se comenzará por introducir algunos conceptos (como la distinción entre variables locales y variables globales del umbral) previos a la construcción de un modelo matemático destinado a contribuir a elucidar algunos puntos delicados de la conexión entre las variables medidas en la práctica clínica y los parámetros que caracterizan al sistema electrodo-miocardio. Luego se construirá un primer modelo matemático conceptual del sistema electrodo-tejidos no excitables interpuestos-miocardio.

Con el fin de facilitar el trabajo del lector, recordemos algunos aspectos generales de los marcapasos cardíacos artificiales, enfatizando lo referente a los electrodos.

Cuando el electrodo en el extremo es único, el circuito eléctrico se cierra, a través del conductor de volumen de los tejidos, entre ese electrodo que actúa como cátodo y un ánodo formado por parte de la superficie externa del generador de pulsos.

La correspondiente modalidad de estimulación se denomina unipolar.

Cuando el catéter presenta, además del electrodo en su extremo (cátodo), otro electrodo próximo al primero (ánodo), el circuito eléctrico a través de los tejidos se cierra entre esos dos electrodos. En este caso, la superficie externa del generador de pulsos se encuentra completamente aislada desde el punto de vista eléctrico.

La modalidad de estimulación se denomina bipolar.

Se puede denominar derivación al sistema formado por el electrodo endocavitario, un electrodo indiferente integrado a la superficie de la caja que encierra la batería y los circuitos electrónicos de estimulación y detección, y la conexión eléctrica entre ambos electrodos a través de los circuitos mencionados.

La Figura 1 muestra un esquema de un marcapaso con un único electrodo próximo al miocardio (electrodo unipolar), ubicado en el interior del ventrículo derecho, apoyado en el endocardio (estimulación endocárdica).

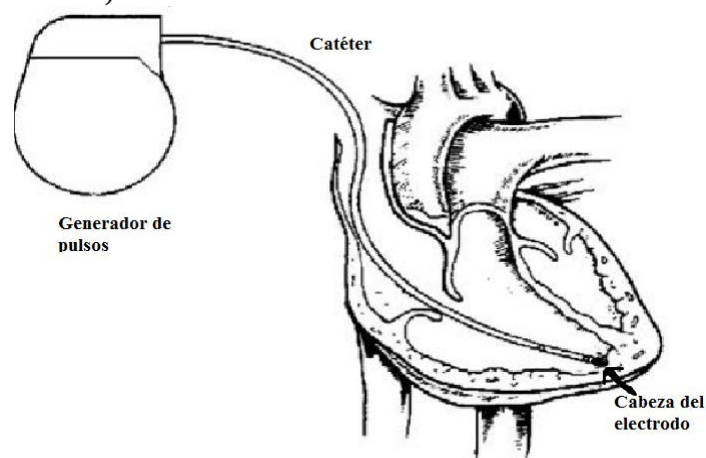


Figura 1 Esquema de un marcapaso con electrodo unipolar. La cabeza del electrodo actúa como cátodo y el generador de pulsos implantado actúa como ánodo.

Aspectos Biomatemáticos de la Cardioestimulación Eléctrica Crónica
(Biomathematical Aspects of Chronic Electrical Cardiac Stimulation)
 April 1983 (reviewed July 1919)

La Figura 2 presenta un esquema del catéter con el cable conductor en su interior, la cabeza del electrodo junto con elementos de fijación pasiva al miocardio en un extremo y el conector con el generador de pulsos en el otro extremo.

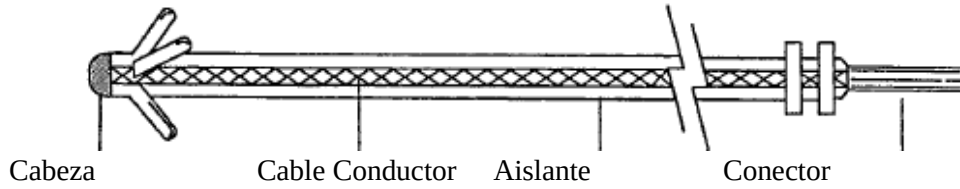


Figura 2 Esquema de un catéter con la cabeza de electrodo en uno de sus extremos y un conector para el generador de pulsos en el otro.

El catéter con el cable se puede hacer ingresar a través de la vena subclavia izquierda, entrando en la aurícula derecha a través de la vena cava superior, atravesando la correspondiente válvula aurículo-ventricular y alojando su extremo en el vértice anfractuoso del ventrículo derecho, donde los elementos de fijación del extremo del catéter contribuyen a mantenerlo en posición.

El par de electrodos (el electrodo unipolar en el extremo del catéter y el electrodo situado en la superficie externa del generador de pulsos) se emplea tanto para estimular el corazón como para medir la actividad eléctrica espontánea del miocardio.

En la estimulación crónica el generador de pulsos produce un tren de pulsos de voltaje controlado entre el ánodo y el cátodo, con una separación temporal entre pulsos y una duración de pulso adecuadas para el caso. Si se fija una duración para el pulso estimulador de voltaje controlado, su amplitud debe superar un valor mínimo (umbral) para que el equipo pueda capturar el miocardio, provocando un potencial de acción que se propague a toda la masa de músculo. El umbral se suele determinar aplicando el pulso fuera de los períodos refractarios absoluto y relativo (umbral diastólico tardío). A menor duración del pulso, mayor resulta la amplitud umbral.

Si U_u representa la amplitud umbral de un pulso rectangular de voltaje controlado y t_p es su duración, la dependencia entre ambos se describe a menudo en la práctica clínica mediante la fórmula hiperbólica de Weiss-Lapicque:

$$U_u = U_{Rb} \cdot \left(1 + \frac{t_{cr,U}}{t_p} \right) \quad (1)$$

En esta expresión el umbral se caracteriza mediante dos parámetros: la amplitud de voltaje reobásica U_{Rb} (la amplitud umbral mínima, por debajo de la cual por larga que sea la duración del pulso estimulador, la captura ya no es posible) y la cronaxia $t_{cr,U}$ (duración del pulso rectangular de voltaje para la cual la amplitud umbral es el doble de la reobase).

De acuerdo con la fórmula (1), la amplitud umbral disminuye y se aproxima a la reobásica a medida que la duración del pulso aumenta tendiendo a infinito. En la práctica la reobase de voltaje se alcanza para una duración finita (duración útil hasta la reobase de voltaje) que a menudo está próxima a los 2 ms. A menudo se obtienen valores de décimas de ms, generalmente valores comprendidos entre 0.2 y 0.5 ms, para las cronaxias de voltaje. Las reobases de voltaje varían más, pero en general toman valores de voltios o fracciones de voltio.

También se determinan los umbrales de pulsos de corriente controlada para diferentes duraciones de pulso. En la práctica clínica los resultados de las mediciones del umbral de corriente se suelen expresar también recurriendo a una fórmula de Weiss-Lapicque:

Aspectos Biomatemáticos de la Cardioestimulación Eléctrica Crónica
(Biomathematical Aspects of Chronic Electrical Cardiac Stimulation)
 April 1983 (reviewed July 1919)

$$I_u = I_{Rb} \cdot \left(1 + \frac{t_{cr,I}}{t_p} \right) \quad (2)$$

En esta fórmula I_{Rb} es la reobase de los pulsos rectangulares de corriente controlada (que en la práctica también se alcanza para una duración finita, la duración útil hasta la reobase de corriente) y $t_{cr,I}$ es la correspondiente cronaxia de corriente. Para un mismo sistema electrodo-miocardio, cuando se las determina en el mismo momento, por lo general la cronaxia de voltaje resulta algo menor (o a lo sumo igual) que la cronaxia de corriente.

En trabajos que describen los resultados de las determinaciones de curvas amplitud umbral versus duración para pulsos rectangulares de corriente controlada, más orientados hacia la electrofisiología cardíaca, se utiliza a veces la fórmula de Lapicque-Hill. En este último caso el umbral de corriente se caracteriza mediante la misma reobase y la denominada constante de tiempo $t_{s,I}$, a través de la expresión:

$$I_u = \frac{I_{Rb}}{1 - e^{-\frac{t_p}{t_{s,I}}}} \quad (3)$$

La constante de tiempo $t_{s,I}$ es proporcional a la cronaxia:

$$t_{s,I} = (\ln 2) \cdot t_{cr,I} \quad (4)$$

Para una misma duración del pulso, los resultados experimentales aportan evidencia acerca de que los umbrales medidos dependen, entre otras cosas de los siguientes factores:

- (1) La ubicación del electrodo en el interior de la cámara cardíaca estimulada.
- (2) El estado del miocardio excitable, influido por metabolitos, señales endócrinas y neurales, globales y locales. Los ritmos circadianos, el sueño, el consumo de alimentos, la actividad física, la fiebre, las drogas, las emociones y otros factores inciden sobre los valores del umbral.
- (3) La reacción inflamatoria desencadenada por la presencia del electrodo, que termina con la formación de un casquete de tejido fibroso no excitable en torno a la cabeza del electrodo. Esta reacción es la principal responsable del “incremento fisiológico” del umbral.²
- (4) La mayor o menor rigidez del catéter.³
- (5) Las propiedades del electrodo que se encuentra en su extremo (tamaño, forma, material y

² En los capítulos de Doenecke y coautores (Doenecke, Flöthner y otros, 1975) y de Szabo y Solti (Szabo y Solti, 1975) se pueden hallar resultados sobre la evolución de las variables del umbral y en particular sobre el incremento fisiológico.

³ El grado de rigidez del catéter tiene influencia sobre la reacción inflamatoria desencadenada por el electrodo y sobre las fluctuaciones en las variables del umbral medidas en cada paciente en un instante dado, es decir, para un mismo estado del miocardio. Esas fluctuaciones, que suelen ser significativas cuando se emplea un electrodo colocado en el extremo de un catéter rígido (como los destinados a estimulación transitoria) disminuyen mucho cuando el electrodo se encuentra ubicado en el extremo de un catéter complaciente (como los destinados a la estimulación crónica).

Aspectos Biomatemáticos de la Cardioestimulación Eléctrica Crónica
(Biomathematical Aspects of Chronic Electrical Cardiac Stimulation)
April 1983 (reviewed July 1919)

textura).⁴

(6) La distancia entre el electrodo y el tejido excitable.

(7) El procedimiento utilizado para determinar el umbral.⁵

En consecuencia, las curvas amplitud umbral versus duración para pulsos de corriente y de voltaje controlado son una propiedad del sistema electrodo-miocardio considerado como un todo. Describen lo que puede denominarse **excitabilidad global** de ese sistema.

La excitabilidad global debe distinguirse de la **excitabilidad local**. Esta última es la excitabilidad definida a nivel de las membranas de las fibras miocárdicas donde se produce el patrón de polarización originado por el pulso estimulador.

Para discutir (teniendo en cuenta la distinción entre excitabilidad global y excitabilidad local) la influencia del tamaño, la forma, el material y la textura de los electrodos de marcapaso sobre los umbrales de captura del miocardio, es conveniente comenzar por una descripción funcional del sistema electrodo-miocardio.

Descripción funcional del sistema electrodo-miocardio.

Los electrodos y los tejidos biológicos del paciente forman un sistema cuyas propiedades eléctricas, electroquímicas, mecánicas y biológicas se deben tener para estudiar la relación entre las variables globales y las variables locales del umbral.

Si se enfatiza el flujo de señales a través del sistema⁶, se pueden distinguir cuatro subsistemas parcialmente superpuestos en el espacio. Ver Figura 3.

⁴ Durante la medición de las variables del umbral efectuadas con el electrodo de auto-fijación inventado por Orestes Fiandra (Fiandra, Espasandín y otros, 1976) se halló evidencia acerca de la influencia de la forma del electrodo sobre el umbral. La influencia del tamaño del electrodo y del espesor del casquete de tejidos no excitables interpuesto entre la superficie del electrodo y el miocardio excitable también es bien conocida. Cuando se mide el umbral con pulsos de voltaje controlado, es conocida la influencia de la polarización de la interfaz electro-tejidos, cuya importancia sobre el umbral puede depender del material del electrodo y de su textura (Irnich, 1975; Irnich, 1980).

⁵ Cuando el umbral se mide comenzando por pulsos supra-umbrales cuya amplitud se disminuye hasta que el marcapaso pierde la captura del miocardio, los umbrales así determinados resultan inferiores respecto de los valores que se obtienen cuando el umbral se mide comenzando por pulsos sub-umbrales cuya amplitud se va incrementando hasta que el equipo logra capturar la actividad eléctrica del miocardio (Christer, Sylvén, y otros, 1982).

⁶ Los fundamentos del análisis de sistemas fisiológicos basado en el flujo de señales pueden hallarse en el libro de Talbot y Gessner (Talbot y Gessner, 1973).

Aspectos Biomatemáticos de la Cardioestimulación Eléctrica Crónica
(Biomathematical Aspects of Chronic Electrical Cardiac Stimulation)
 April 1983 (reviewed July 1919)

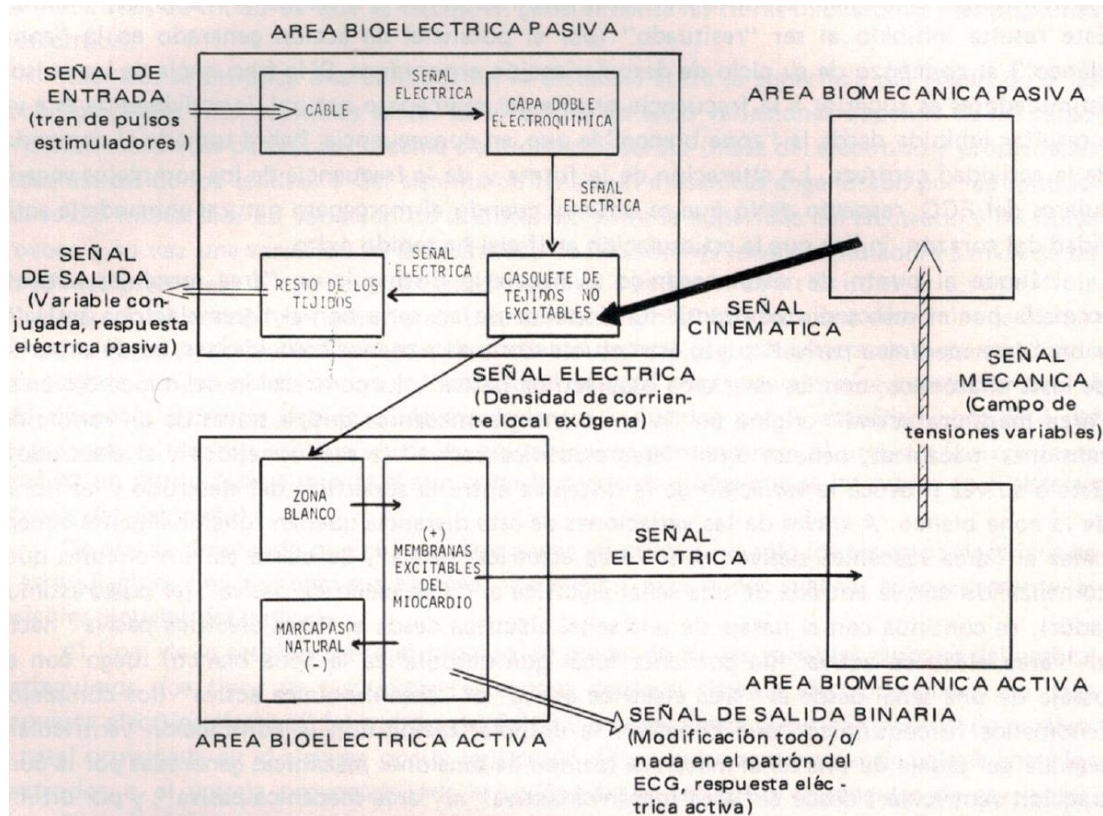


Figura 3: Esquema para una descripción funcional del sistema electrodo-miocardio cuando se enfatiza la estimulación eléctrica del corazón.

(A)-Un subsistema eléctrico pasivo, que denominamos **área bioeléctrica pasiva**. Está compuesta por cuatro módulos conectados en serie:

- (1) El catéter con el cable y el electrodo activo (cátodo) en su extremo proximal al miocardio (a lo que se añade el cable del ánodo y el ánodo si la estimulación es bipolar).
- (2) La interfaz entre la superficie del electrodo activo y los tejidos biológicos.
- (3) Un casquete de tejidos no excitables que se interpone entre la superficie del cátodo y el miocardio excitable, en la fase crónica de la estimulación consiste en una cápsula de tejido fibroso.
- (4) El conductor de volumen formado por el resto de los tejidos, hasta el electrodo indiferente.

En el área bioeléctrica pasiva se pueden distinguir dos señales de entrada y una señal de salida. Una de las señales de entrada es eléctrica: es un pulso de corriente que atraviesa cada uno de los cuatro módulos situados entre el electrodo activo y el electrodo indiferente. La otra señal de entrada es cinemática, proviene del cuarto subsistema y será considerada luego de describir dicho subsistema. La señal de salida es una distribución espacial de corriente eléctrica que conecta este subsistema con el subsistema siguiente.

(B)-Un subsistema eléctrico activo, que denominamos **área bioeléctrica activa**. Está compuesto por tres módulos, con los dos primeros conectados en serie:

- (1) El tejido cardíaco excitable situado próximo al cátodo, blanco de la estimulación.
- (2) El resto del miocardio.
- (3) La jerarquía de marcapasos naturales.

La señal eléctrica de salida desde el área bioeléctrica pasiva (el patrón de distribución de la den-

Aspectos Biomatemáticos de la Cardioestimulación Eléctrica Crónica
(Biomathematical Aspects of Chronic Electrical Cardiac Stimulation)
April 1983 (reviewed July 1919)

sidad de corriente eléctrica en el conductor de volumen de los tejidos) es la señal de entrada al área bioeléctrica activa. En el área bioeléctrica activa se pueden distinguir dos señales de salida: un patrón de ECG cuyas características permiten constatar si la captura del miocardio se ha producido o no, y una señal fisicoquímica (potencial de acción) que conecta este subsistema con el siguiente.

(C)-Un subsistema mecánico activo o **área biomecánica activa**. Formado por el músculo cardíaco contráctil, recibe la señal fisicoquímica del área bioeléctrica activa y se contrae produciendo una señal mecánica consistente en un campo variable de esfuerzos que lo conecta con el subsistema siguiente.

(D)-Un subsistema mecánico pasivo o **área biomecánica pasiva**. Incluye los tejidos que rodean la cabeza del electrodo activo y el catéter, considerados desde el punto de vista mecánico. Recibe la señal mecánica proveniente del área biomecánica activa y produce una señal de salida cinemática.

Esta señal cinemática entra en el área bioeléctrica pasiva donde se evidencia en una modificación del espesor de la cápsula de tejido no excitable interpuesto entre la superficie del electrodo activo y el miocardio excitable blanco de la estimulación.

Se cierra así un circuito de transferencia de señales, que comenzando con la entrada del pulso de corriente en el área bioeléctrica pasiva termina con una señal cinemática de entrada a esta misma área, proveniente del área biomecánica pasiva.

Este bucle de retroalimentación complica la construcción de un modelo matemático del sistema electrodo-miocardio durante la estimulación por electrodos de marcapaso, debido a que la distancia entre el electrodo y el miocardio excitable puede variar de un pulso a otro, dependiendo del grado de complacencia del catéter, de la frecuencia del tren de pulsos estimuladores, de la amplitud de la contracción del músculo cardíaco, de la ubicación y anclaje del electrodo, entre otros parámetros.

No obstante, es posible abrir el lazo de retroalimentación considerando la distancia electrodo-miocardio excitable como una variable aleatoria, que toma un valor constante durante la duración de un mismo pulso estimulador, aunque ese valor pueda modificarse de un pulso a otro.

Esta constancia para un mismo pulso se debe a que los pulsos poseen una duración del orden de las milésimas de segundo, mientras que las fases del ciclo cardíaco y los fenómenos mecánicos en el sistema electrodo-miocardio se desarrollan en escalas del orden de las décimas de segundo.

Una vez que se implanta el electrodo, la presencia del material extraño produce una reacción inflamatoria seguida de la formación de una cápsula de tejido fibroso que rodea la cabeza del electrodo. Como consecuencia, las propiedades locales del conductor de volumen cambian y debido a este cambio cabe esperar que puedan cambiar las propiedades de detección de señales y de estimulación del electrodo considerado como parte integrante del sistema electrodo-tejidos no excitables interpuestos-miocardio.

Un modelo de cable tridimensional excitable

En su libro sobre el flujo de corriente en los tejidos excitables, Jack, Noble y Tsien (1975) describen las membranas excitables de un **sincicio eléctrico** (como el miocardio) empleando un cable no lineal homogéneo e isótropo, que llena el espacio, de tal forma que en cada punto se superponen el espacio extracelular, el espacio intracelular y la membrana excitable.

Se sabe que el conductor de volumen formado por el miocardio no es isótropo y tampoco es homogéneo (Trautwein, 1975; Chapman y Fry, 1978). Además, hay evidencia acerca de que el

Aspectos Biomatemáticos de la Cardioestimulación Eléctrica Crónica
(Biomathematical Aspects of Chronic Electrical Cardiac Stimulation)
 April 1983 (reviewed July 1919)

grado de anisotropía del conductor de volumen intracelular es diferente al grado de anisotropía del conductor de volumen extracelular (Chapman y Fry, 1978).

Las uniones entre células del miocardio ventricular presentan una resistencia baja al flujo de corriente eléctrica (Figura 4) por lo cual se justifica postular un continuo intracelular.

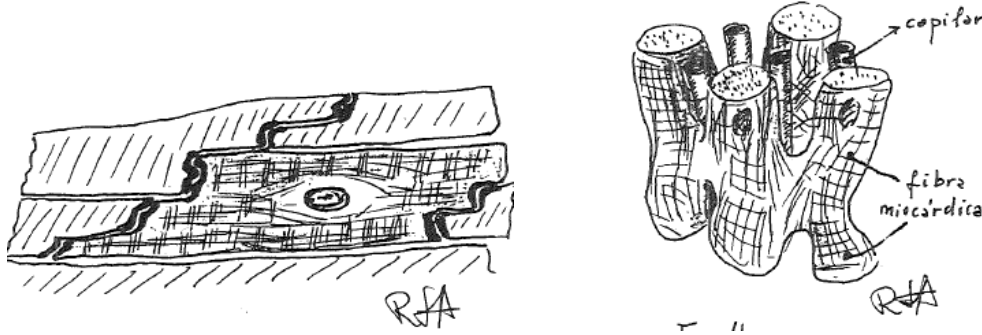


Figura 4: A la izquierda un esquema de las uniones entre células miocárdicas a través de discos intercalares. Estos discos presentan nexos atravesados por canales iónicos gigantes que comunican entre sí a las células adyacentes y contribuyen a la unidad de ambiente iónico en el espacio intracelular. A la derecha un esquema de la disposición de las fibras miocárdicas en relación con los capilares.

Si representamos por t el instante de tiempo considerado y por $\vec{r}$ el vector de posición del punto del espacio considerado, asumiendo homogeneidad pero no isotropía, es posible generalizar la ecuación de Jack, Noble y Tsien, postulando la siguiente relación entre la densidad de corriente transmembrana total $I_m(t, \vec{r})$ **por unidad de volumen** (corriente que se puede expresar como suma de una corriente de conducción a través de canales iónicos $I_{ion}(V_m, \vec{W})$ y de una corriente de desplazamiento $C_{m,v} \cdot \frac{\partial}{\partial t} V_m$ relacionada con la variación en la carga eléctrica en el capacitor de membrana), el campo de voltaje transmembrana $V_m(t, \vec{r})$ y la densidad de corriente exógena $I_{ex}(t, \vec{r})$, **por unidad de volumen**:

$$C_{m,v} \cdot \frac{\partial}{\partial t} V_m + I_{ion}(V_m, \vec{W}) = I_m = I_{ex} + \frac{1}{R_x} \cdot \frac{\partial^2}{\partial x^2} V_m + \frac{1}{R_y} \cdot \frac{\partial^2}{\partial y^2} V_m + \frac{1}{R_z} \cdot \frac{\partial^2}{\partial z^2} V_m \quad (5)$$

El voltaje transmembrana V_m se define como la diferencia entre el potencial eléctrico en el espacio intracelular (formado por las células eléctricamente interconectadas) menos el potencial eléctrico en el espacio extracelular (intersticial).

El parámetro $C_{m,v}$ es una capacidad eléctrica de membrana por unidad de volumen.

El vector $\vec{W}$ representa las variables de activación, recuperación y adaptación asociadas a los canales iónicos de la membrana excitable.

Los parámetros R_x, R_y, R_z representan ciertas resistencias eléctricas por unidad de longitud en dirección de los ejes x, y, z de un sistema de coordenadas cartesianas ortogonales.

En un conductor lineal y anisótropo, la densidad de corriente y el campo eléctrico se relacionan a través de un tensor de conductividad simétrico (Landau y Lifchitz, 1960). Aquí suponemos que las direcciones de los ejes de coordenadas coinciden con las direcciones

Aspectos Biomatemáticos de la Cardioestimulación Eléctrica Crónica
(Biomathematical Aspects of Chronic Electrical Cardiac Stimulation)
 April 1983 (reviewed July 1919)

principales del tensor. Por ese motivo son suficientes tres parámetros para describirlo.

Si bien la ecuación (5) representa un cable tridimensional anisótropo, no tiene en cuenta la anisotropía desigual que presenta el miocardio.

Tampoco tiene en cuenta que las direcciones principales del tensor de conductividad deben rotar a medida que se consideran capas de músculo ventricular cada vez más profundas respecto del endocardio. Cabe esperar este comportamiento del tensor de conductividad debido a que la dirección de las fibras del miocardio ventricular rota al pasar de una capa a otra (Burton, 1972; Davson y Eggleton, 1968; Urschel y Sonnenblick, 1974).

Las corrientes eléctricas se toman positivas cuando fluyen desde el espacio intracelular hacia el espacio extracelular.

Las derivadas parciales que aparecen en la ecuación (5) se toman en la dirección de los ejes coordenados.

Suponemos un estado cuasi estacionario tal que la densidad de corriente exógena, por unidad de volumen, se puede factorizar así:

$$I_{ex}(t, \vec{r}) = i(t) \cdot F_I(\vec{r}) \quad (6)$$

En la formula (6) $i(t)$ representa la corriente eléctrica inyectada a través del electrodo próximo al miocardio, mientras que $F_I(\vec{r})$ es un campo escalar que describe la distribución espacial de la corriente inyectada en el conductor de volumen de los tejidos.

Si la duración del pulso estimulador es de un orden de magnitud mayor que la escala de tiempo de los canales iónicos asociados con las variables de activación de la membrana, podemos suponer que en cada instante de tiempo las variables de activación se encuentran relajadas al equilibrio con el voltaje transmembrana.

Asimismo, si la duración del pulso estimulador es de un orden de magnitud inferior al de la escala de tiempo de las variables de recuperación, podemos suponer que estas últimas se encuentran congeladas en sus valores correspondientes a la membrana en reposo.

En el caso del miocardio, estas hipótesis simplificadoras pueden ser aceptables, al menos en una primera aproximación (Fozzard, 1979).

Entonces la densidad de corriente iónica $I_{ion}(V_m)$ queda en función del voltaje transmembrana y se comporta como sugiere la Figura 5.

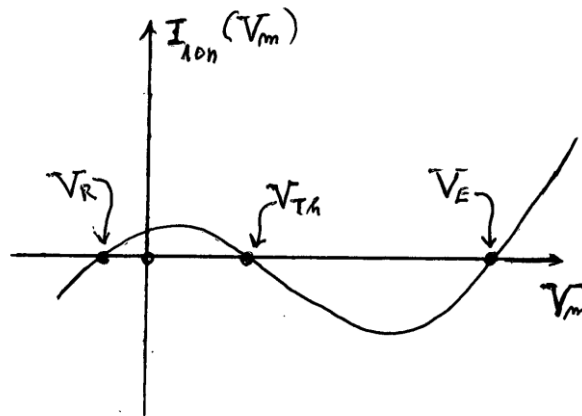


Figura 5: Gráfica cualitativa de la corriente iónica transmembrana cuando las variables de activación están en equilibrio con el voltaje transmembrana y las variables de recuperación se encuentran congeladas en sus valores de reposo.

Aspectos Biomatemáticos de la Cardioestimulación Eléctrica Crónica
(Biomathematical Aspects of Chronic Electrical Cardiac Stimulation)
 April 1983 (reviewed July 1919)

La corriente presenta tres ceros: el situado a la izquierda es el voltaje de reposo V_R , el intermedio es el denominado umbral uniforme de membrana V_{Th} y el último cero V_E , situado a la derecha, aparece como consecuencia de haber congelado las variables de recuperación (Fozzard, 1979; Jack, Noble y Tsien, 1975).

Teniendo todo esto en cuenta, la ecuación (5) del cable anisótropo, tridimensional y no lineal se puede escribir así:

$$C_{m,V} \cdot \frac{\partial}{\partial t} V_m = -I_{ion}(V_m) + \frac{1}{R_x} \cdot \frac{\partial^2}{\partial x^2} V_m + \frac{1}{R_y} \cdot \frac{\partial^2}{\partial y^2} V_m + \frac{1}{R_z} \cdot \frac{\partial^2}{\partial z^2} V_m + i(t) \cdot F_I(\vec{r}) \quad (7)$$

Suponiendo una polarización espacialmente uniforme de las membranas del cable tridimensional, la ecuación a derivadas parciales (7) se reduce a una ecuación diferencial ordinaria. Una vez que la corriente inyectada a través del circuito del cátodo se anula, la dinámica del voltaje transmembrana viene dada por la ecuación no lineal:

$$C_{m,V} \cdot \frac{d}{dt} V_m = -I_{ion}(V_m) \quad (8)$$

De los tres ceros de $I_{ion}(V_m)$, V_R y V_E son puntos de estado estacionario estable de esta última ecuación, mientras que V_{Th} es inestable.

Si la polarización uniforme lleva a $V_m(t)$ desde V_R hasta un valor inferior a V_{Th} , el voltaje $V_m(t)$ retorna directamente a su valor de reposo V_R .

Si la polarización uniforme lleva a $V_m(t)$ desde V_R hasta un valor superior a V_{Th} , se produce la excitación ($V_m(t)$ tiende a V_E). Por tanto, V_{Th} es efectivamente el denominado umbral uniforme de membrana.

Si la polarización producida no es espacialmente uniforme, una vez cesado el pulso de corriente estimuladora, el voltaje transmembrana $V_m(t, \vec{r})$ evoluciona a partir de una distribución inicial $V_m(0, \vec{r})$ de acuerdo con la ecuación a derivadas parciales no lineal siguiente:

$$C_{m,V} \cdot \frac{\partial}{\partial t} V_m = -I_{ion}(V_m) + \frac{1}{R_x} \cdot \frac{\partial^2}{\partial x^2} V_m + \frac{1}{R_y} \cdot \frac{\partial^2}{\partial y^2} V_m + \frac{1}{R_z} \cdot \frac{\partial^2}{\partial z^2} V_m \quad (9)$$

Elipsoides críticos de células miocárdicas y sus dimensiones. Regiones de influencia del electrodo y familias de estados de polarización umbral.

En el caso de una fibra de Purkinje, para producir un potencial de acción mediante una polarización no uniforme provocada por un microelectrodo actuando como cátodo puntual, una longitud mínima de membrana de la fibra debe ser despolarizada por encima del umbral uniforme de membrana (Fozzard and Schoenberg, 1972).

Esta longitud mínima corresponde a lo que Rushton denominó "liminal length" en el caso de una fibra nerviosa (Jack, Noble y Tsien, 1975).

Noble (Jack, Noble y Tsien, 1975) dedujo la siguiente fórmula para la longitud límite de una fibra excitable estimulada mediante un microelectrodo (cátodo puntual):

$$\ell_{lim} = \frac{\lambda_m}{\sqrt{R_m \left| \frac{dI_{ion}(V_{Th})}{dV_m} \right|}} \quad (10)$$

Aspectos Biomatemáticos de la Cardioestimulación Eléctrica Crónica
(Biomathematical Aspects of Chronic Electrical Cardiac Stimulation)
 April 1983 (reviewed July 1919)

En esta expresión $\frac{1}{R_m} = \frac{d I_{ion}(V_R)}{d V_m}$ y λ_m es la constante de espacio de la fibra.

Noble asumió $I_{ion}(V_m) = \frac{1}{R_m} \left\{ (V_m - V_R) - b(V_m - V_R)^2 + c(V_m - V_R)^3 \right\}$ siendo b y c parámetros positivos. Obtuvo un único perfil umbral, estacionario, para el voltaje transmembrana en un modelo de fibra de extensión infinita.

El miocardio ventricular sobre el cual actúa el cátodo no se comporta como una fibra, sino como un sincicio eléctrico. Por ese motivo se plantea aquí un modelo basado en un cable tridimensional.

Los resultados experimentales presentados por Lindemans en su tesis de doctorado (Lindemans, 1977) sugieren que cuando el miocardio ventricular es estimulado por un cátodo externo, es necesario despolarizar una masa crítica de células excitables por encima del umbral uniforme de membrana para que pueda emerger un potencial de acción capaz de propagarse y desencadenar la contracción del músculo ventricular.

Partiendo de la ecuación (9), un análisis heurístico permite obtener una expresión aproximada para las dimensiones de esa masa crítica de células.

Se puede suponer que el electrodo produce patrones elipsoidales de puntos con igual polarización. Representemos por l_x , l_y and l_z a las distancias entre el punto más despolarizado del miocardio ventricular (despolarizado por encima del umbral uniforme de membrana) y los puntos ubicados sobre los ejes de coordenadas x, y, z donde el voltaje transmembrana es igual al umbral uniforme de membrana V_{Th} .

Estas distancias caracterizan una **región de influencia del cátodo sobre el tejido excitable**.

En el punto donde la membrana está más despolarizada aproximamos así a las derivadas parciales:

$$\text{les: } \frac{\partial^2}{\partial x^2} V_m \approx -\frac{(V_m - V_{Th})}{l_x^2} \quad \frac{\partial^2}{\partial y^2} V_m \approx -\frac{(V_m - V_{Th})}{l_y^2} \quad \frac{\partial^2}{\partial z^2} V_m \approx -\frac{(V_m - V_{Th})}{l_z^2}$$

El fundamento de este tipo de aproximación se puede hallar, por ejemplo, en el libro de Kyrala (Kyrala, 1967).

$$\text{En ese mismo punto aproximamos: } I_{ion}(V_m) \approx \left(\frac{\partial}{\partial V_m} I_{ion}(V_{Th}) \right) (V_m - V_{Th})$$

Teniendo en cuenta que $\frac{\partial}{\partial V_m} I_{ion}(V_{Th})$ es negativa, sustituyendo todas estas aproximaciones en

la ecuación (9) obtenemos, finalmente, **para el punto más despolarizado**:

$$C_{m,v} \cdot \frac{\partial}{\partial t} V_m \approx \left(\left| \frac{\partial}{\partial V_m} I_{ion}(V_{Th}) \right| - \left(\frac{1}{R_x \cdot l_x^2} + \frac{1}{R_y \cdot l_y^2} + \frac{1}{R_z \cdot l_z^2} \right) \right) \cdot (V_m - V_{Th}) \quad (11)$$

Si $\frac{1}{R_x \cdot l_x^2} + \frac{1}{R_y \cdot l_y^2} + \frac{1}{R_z \cdot l_z^2}$ es mayor que $\left| \frac{\partial}{\partial V_m} I_{ion}(V_{Th}) \right|$ el voltaje en el punto más despolarizado tiende a disminuir y este resultado sugiere que el miocardio estaría en un estado subumbral.

Aspectos Biomatemáticos de la Cardioestimulación Eléctrica Crónica
(Biomathematical Aspects of Chronic Electrical Cardiac Stimulation)
 April 1983 (reviewed July 1919)

Si $\frac{1}{R_x \cdot l_x^2} + \frac{1}{R_y \cdot l_y^2} + \frac{1}{R_z \cdot l_z^2}$ es menor que $\left| \frac{\partial}{\partial V_m} I_{ion}(V_{Th}) \right|$ el voltaje en el punto más despolarizado tiende a aumentar y ahora el resultado sugiere que el miocardio estaría en un estado supraumbral.

Finalmente, si son iguales, ese voltaje se mantendría constante en el nivel de aproximación en el cual nos encontramos y esto sugiere que el miocardio se encontraría en un estado umbral.

Admitiendo estas suposiciones, resulta que una región crítica puede ser considerada como un elipsoide de semidiámetros l_x^c , l_y^c y l_z^c que verifican:

$$\frac{1}{R_x \cdot (l_x^c)^2} + \frac{1}{R_y \cdot (l_y^c)^2} + \frac{1}{R_z \cdot (l_z^c)^2} = \left| \frac{dI_{ion}(V_{Th})}{dV_m} \right| \quad (12)$$

De (12) se desprende que no hay un único elipsoide crítico, puesto que solo establece una restricción sobre los valores de los semidiámetros, pero no los determina, a diferencia de lo que ocurre en el caso de la fibra, donde la longitud límite queda determinada por los parámetros electrofisiológicos y geométricos.⁷

Por tanto no hay un único perfil de polarización umbral en el caso del cable tridimensional no lineal, sino toda **una familia de estados umbral**.

La excitabilidad global (determinada mediante las variables del umbral que se utilizan en clínica) se puede relacionar con la excitabilidad local (determinada por los umbrales de membrana medidos en experimentos electrofisiológicos) a través de esas regiones críticas de células miocárdicas, cuyas dimensiones se pueden estimar a partir de la ecuación (12).

En principio, de las ecuaciones que describen el flujo de corriente eléctrica en el conductor de volumen de los tejidos y generan la polarización de las membranas excitables, acopladas con las ecuaciones del cable tridimensional no lineal que describen la dinámica de las membranas, se podría obtener una condición que deben cumplir los pulsos de corriente eléctrica $i(t)$ introducidos en el área bioeléctrica pasiva para poder capturar la actividad eléctrica del miocardio justo en el umbral.

Si esta condición se aplica a un tren de pulsos lo bastante separados como para que la influencia del pulso precedente no sea significativa, es suficiente considerar un único pulso aislado para analizar los fenómenos relacionados con el umbral.

Por lo general, éste es el caso en la estimulación mediante electrodos de marcapaso.

El pulso de corriente puede ser tanto un pulso de corriente controlada como el pulso de corriente asociado con un pulso de voltaje controlado.

Deducción preliminar de la fórmula de Lapicque-Hill: análisis de los umbrales de captura mediante pulsos de corriente controlada.

⁷ Si en la fórmula (12) se hacen tender l_y^c y l_z^c a infinito, se multiplican ambos miembros por la

resistencia de la membrana en reposo R_m , y se tiene en cuenta que $\sqrt{\frac{R_m}{R_x}} = \lambda_{xx}$ es una constante

de espacio en dirección del eje x , despejando la dimensión crítica l_x^c , se obtiene la misma fórmula hallada por Noble (fórmula (10)) para estimar la longitud límite de una fibra excitable.

Aspectos Biomatemáticos de la Cardioestimulación Eléctrica Crónica
(Biomathematical Aspects of Chronic Electrical Cardiac Stimulation)
April 1983 (reviewed July 1919)

Aún en el caso en el cual se asuma que las variables de activación se encuentran relajadas al equilibrio con el voltaje transmembrana y las variables de recuperación se encuentran congeladas en sus valores de reposo, el problema matemático es, al parecer, lo bastante formidable como para, posiblemente, requerir un abordaje numérico ab-initio.

No obstante, añadiendo un conjunto de hipótesis simplificadoras muy restrictivas, es posible intentar un abordaje analítico y deducir la fórmula de Lapicque-Hill para pulsos rectangulares de corriente controlada, o sea la ecuación (3), que re-escribimos aquí para mayor comodidad del lector:

$$I_u(t_p) = \frac{I_{Rb}}{1 - e^{-\frac{t_p}{t_{s,I}}}} \quad (3 \text{ bis})$$

Comenzando nuevamente con la ecuación (9), y siguiendo la línea de razonamiento esbozada en el Apéndice, se puede obtener la siguiente condición para que un pulso de corriente catódica $i(t)$ de duración t_p sea supraumbral y genere un potencial de acción:

$$\int_0^{t_p} G_I(t_p - t) i(t) dt > Q_c \quad (13)$$

Un pulso es justo umbral si la desigualdad (13) se convierte en una igualdad y es subumbral si la desigualdad se invierte. En esa desigualdad Q_c es una **carga umbral**.

La función sin dimensiones $G_I(t)$ es una exponencial decreciente, definida para $t \geq 0$:

$$G_I(t) = \exp\left[-\frac{t}{t_{s,I}}\right] \quad (14)$$

Si el pulso de duración t_p es de amplitud constante I_u , la condición para que el pulso sea justo umbral se reduce a:

$$\int_0^{t_p} G_I(t_p - t) i(t) dt = I_u t_{s,I} \left(1 - e^{-\frac{t_p}{t_{s,I}}}\right) = Q_c \quad (15)$$

De (15) se deduce (3 bis) con la reobase de corriente:

$$I_{Rb} = \frac{Q_c}{t_{s,I}} \quad (16)$$

La constante de tiempo en la fórmula de Lapicque-Hill que relaciona la amplitud umbral de un pulso catódico con su duración, viene dada a su vez por la fórmula:

$$t_{s,I} = \tau_m \frac{(r_0 + e)^2}{\gamma \lambda_{xy}^2 + (r_0 + e)^2} \quad (17)$$

En la fórmula (17) los parámetros que allí aparecen tienen la siguiente interpretación:

- r_0 es el radio del electrodo, que puede definirse así, en función del área A_0 de la cabeza del

electrodo: $r_0 = \sqrt{\frac{A_0}{2\pi}}$

- e es el espesor del casquete de tejidos no excitables interpuesto entre la superficie del electrodo y el miocardio excitable.

- $\tau_m = R_m C_{m,V}$ es la constante de tiempo de la membrana.

- $\frac{1}{\lambda_{xy}^2} = \frac{1}{2} \left(\frac{1}{\lambda_{xx}^2} + \frac{1}{\lambda_{yy}^2} \right)$ siendo, por definición $\lambda_{xx}^2 = \frac{R_m}{R_x}$ y $\lambda_{yy}^2 = \frac{R_m}{R_y}$

- γ es un número positivo sin dimensiones (del orden de la unidad) que resulta de aproximar la expresión $\frac{1}{R_x} \cdot \frac{\partial^2}{\partial x^2} V_m + \frac{1}{R_y} \cdot \frac{\partial^2}{\partial y^2} V_m$ en los planos que cortan ortogonalmente al eje z , empleando la técnica de aproximación ya mencionada (Kyrala, 1967):

$$\frac{R_m}{R_x} \cdot \frac{\partial^2}{\partial x^2} V_m + \frac{R_m}{R_y} \cdot \frac{\partial^2}{\partial y^2} V_m \approx -\gamma \frac{\lambda_{xy}^2}{(r_0 + e)^2} (V_m - V_R) \quad (18)$$

En la Figura 6 el miocardio se describe, en coordenadas cartesianas ortogonales, ocupando la región $z \geq 0$.

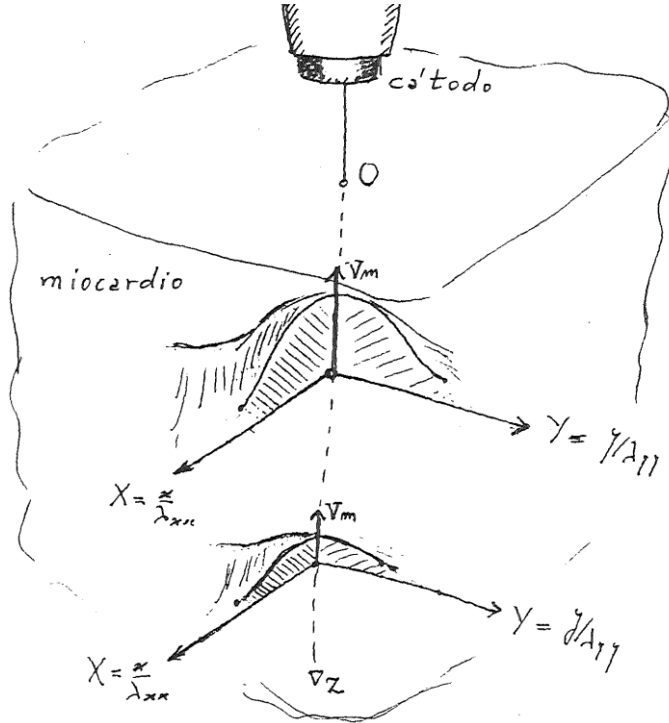


Figura 6. Esquema de un sistema electrodo-miocardio, con un cátodo ubicado a una cierta distancia e de la región ocupada por el músculo ventricular. El origen de coordenadas se encuentra en el plano que representa la superficie del miocardio. El eje z es el eje de simetría del cátodo.

En los puntos situados sobre el eje z la despolarización de las membranas es máxima y decrece en cada plano ortogonal al eje z a medida que el punto de la membrana se aleja del eje, como sugiere la figura. Las coordenadas son números sin dimensiones $X = \frac{x}{\lambda_{xx}}$ $Y = \frac{y}{\lambda_{yy}}$ que se

introducen porque, también como sugiere la figura, se puede suponer que $V_m(t, X, Y, z) = V_m(t, \sqrt{X^2 + Y^2}, z)$ A medida que $\sqrt{X^2 + Y^2}$ crece para z constante, V_m se aproxima al voltaje V_R de la membrana en reposo.

El parámetro γ aumenta cuando las líneas de corriente producidas en el circuito del cátodo se separan, como ocurre, en igualdad de las demás condiciones, al pasar de la estimulación mono-

polar a la bipolar.

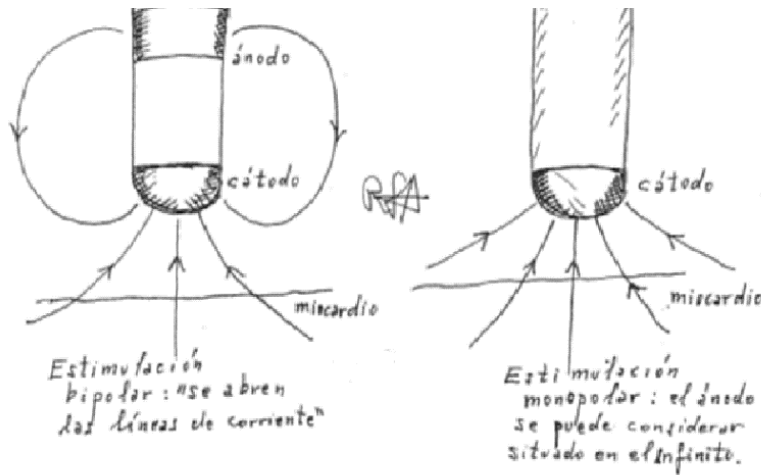


Figura 7. Ilustra la mayor apertura de las líneas de corriente al pasar de la estimulación monopolar a la bipolar.

La fórmula (17) predice que la constante de tiempo $t_{s,I}$ debería crecer cuando aumentan el radio del electrodo o el espesor del casquete de tejidos no excitables, y debería disminuir, en igualdad de las demás condiciones, al pasar de la estimulación monopolar a la bipolar.

La Figura 8 muestra un esquema de la relación entre la constante de tiempo y la suma del radio del electrodo con el espesor del casquete de tejidos no excitables.

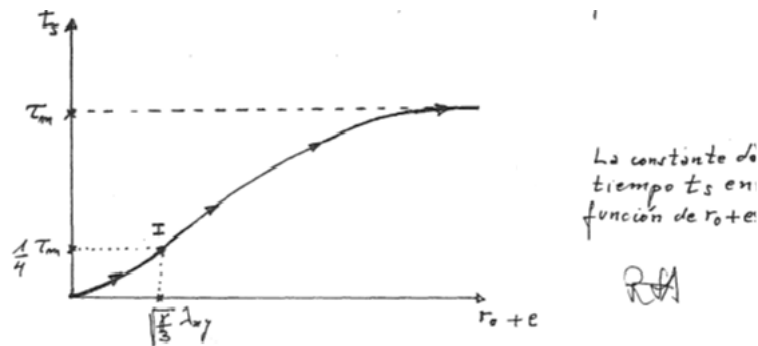


Figura 8. La constante de tiempo $t_{s,I}$ en función de $r_0 + e$.

La reobase de corriente resulta proporcional a la carga umbral Q_c y al término $\gamma \lambda_{xy}^2 + (r_0 + e)^2$ siendo K una constante de proporcionalidad:

$$I_{Rb} = KQ_c \left[\gamma \lambda_{xy}^2 + (r_0 + e)^2 \right] \quad (19)$$

Entonces, de la fórmula (19) se desprende que, en igualdad de las demás condiciones, la reobase debería aumentar con el radio del electrodo, con el espesor del casquete de tejidos no excitables interpuesto entre el electrodo y el miocardio y con el cambio en la modalidad de estimulación de monopolar a bipolar.

A diferencia de otras expresiones que relacionan la reobase con $r_0 + e$, la reobase dada por la

Aspectos Biomatemáticos de la Cardioestimulación Eléctrica Crónica
(Biomathematical Aspects of Chronic Electrical Cardiac Stimulation)
 April 1983 (reviewed July 1919)

ecuación (19) no tiende a cero cuando $r_0 + e$ tiende a cero. El comportamiento predicho por la fórmula (19) parece acorde a los resultados experimentales de Lindemans (Lindemans, 1977).

En general, para los electrodos convexos convencionales, la evidencia experimental confirma estas predicciones cualitativas, tanto en el caso de la constante de tiempo como en el caso de la reobase (Irnich, 1975; Irnich, 1980; Doenecke, Flöthner y otros, 1975; Lindemans, 1977).

Análisis de los umbrales de captura mediante pulsos de voltaje controlado.

Los generadores de pulsos de los marcapasos utilizan pulsos de voltaje controlado de amplitudes aproximadamente constante (pulsos rectangulares de voltaje).

Mientras la amplitud del pulso de voltaje entre el cátodo y el ánodo permanece constante, el pulso conjugado de corriente eléctrica sufre variaciones que reflejan los cambios en la impedancia de carga vista por el generador de pulsos.

Ver la Figura 9, donde se ve la respuesta de voltaje entre el cátodo y el ánodo cuando se inyecta un pulso rectangular de corriente controlada, y la respuesta de corriente cuando se aplica un pulso rectangular de voltaje controlado entre el cátodo y el ánodo.

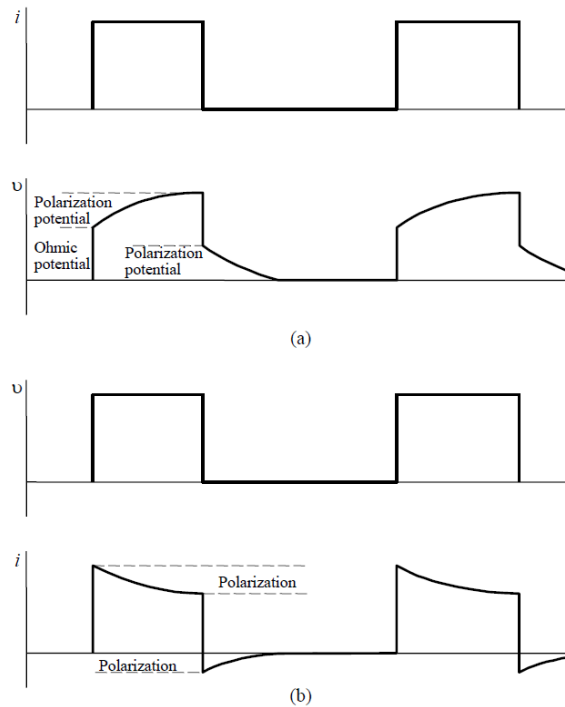


Figura 9. Formas de pulso conjugadas en el área bioeléctrica pasiva. En (a) se representan dos pulsos rectangulares de corriente controlada de amplitud i_0 junto con los correspondientes pulsos conjugados de voltaje $U(t)$. En (b) se representan dos pulsos rectangulares de voltaje controlado de amplitud U_0 junto con sus pulsos conjugados de corriente $i(t)$. En ambos casos los pulsos conjugados presentan una respuesta óhmica seguida de una respuesta diferida asociada a la polarización de los electrodos de marcapaso.

La impedancia de carga vista por el generador de pulsos es independiente de si el miocardio es capturado o no por el marcapaso: refleja las propiedades del área bioeléctrica pasiva solamente. Se puede expresar como suma de dos términos.

Aspectos Biomatemáticos de la Cardioestimulación Eléctrica Crónica
(Biomathematical Aspects of Chronic Electrical Cardiorstimulation)
 April 1983 (reviewed July 1919)

Uno de ellos es una resistencia R_p que representa el comportamiento óhmico de la combinación en serie de los cables del (o los) electrodo (electrodos) representados por una resistencia R_c con el conductor de volumen de los tejidos representado por una resistencia R_T denominada resistencia de los tejidos (Irnich, 1975; Fiandra, Suárez-Antola y otros, 1981).

La resistencia de los tejidos R_T depende del tamaño y la forma del electrodo estimulador, así como de la conductividad eléctrica en su vecindad: no es una propiedad de los tejidos en sí mismos (Irnich, 1975; Fiandra, Suárez-Antola y otros, 1981).

Si U_0 es la amplitud de un pulso de voltaje aplicado (no necesariamente umbral) e $i(t)$ es el pulso de corriente conjugado, la resistencia $R_p = R_c + R_T$ se puede determinar así:

$R_p = \lim_{t \rightarrow 0} \frac{U_0}{i(t)}$ Por otra parte, si i_0 es la amplitud de un pulso de corriente introducido a través de los electrodos y si $U(t)$ es el pulso de voltaje conjugado, $R_p = \lim_{t \rightarrow 0} \frac{U(t)}{i_0}$

En la práctica se suele determinar los cocientes $\frac{U_0}{i(t)}$ o $\frac{U(t)}{i_0}$ a los 90 μs de iniciado el pulso, es decir, para $t = 90 \mu s$.

Debido a que $i(t)$ disminuye más rápido de lo que $U(t)$ aumenta, el valor de R_p estimado para pulsos rectangulares de voltaje controlado resulta un poco mayor que el valor de R_p estimado para pulsos rectangulares de corriente controlada [24]. Como la resistencia del cable se puede hallar en forma independiente, una vez conocida R_p se puede determinar la resistencia de los tejidos. En una primera aproximación esa resistencia se puede considerar inversamente proporcional al tamaño del electrodo.

El otro término de la impedancia vista por el generador de pulsos es una impedancia que corresponde a la polarización de la capa doble electroquímica que se forma en la interfaz entre los electrodos y los tejidos biológicos (Greatbach y Kahn, 1974; Szabo y Solti, 1975; Irnich, 1975). Desde el punto de vista electroquímico las interfaces entre los electrodos de marcapaso y los tejidos (o las soluciones fisiológicas) exhiben un comportamiento no lineal.

Es necesario superar una diferencia de potencial crítica a través de la interfaz para que comience a fluir una corriente farádica en paralelo con la corriente capacitiva.

Una vez superado este valor crítico, la relación entre la corriente farádica y la diferencia de potencial que la impulsa no es lineal: se parece a lo que se observa conectando en serie dos diodos Zener, oponiéndose el uno al otro, como sugiere la Figura 10 para un electrodo de Platino.

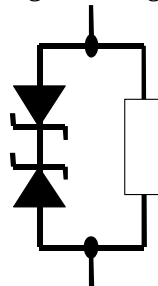


Figura 10. Equivalente eléctrico de la interfaz para un electrodo de Platino.

Pero para los fines del presente trabajo se utilizará, en una primera aproximación, un modelo

Aspectos Biomatemáticos de la Cardioestimulación Eléctrica Crónica
(Biomathematical Aspects of Chronic Electrical Cardiac Stimulation)
April 1983 (reviewed July 1919)

lineal análogo al tipo de modelo utilizado para relacionar el esfuerzo mecánico con la deformación en la teoría de los materiales hereditarios (Rabotnov, 1980).

En ese caso las diferencias de potencial $U(t)$ entre el ánodo y el cátodo se pueden escribir como suma de caídas óhmicas en los cables y los tejidos más las caídas de potencial en las capas dobles electroquímicas, como se muestra a continuación:

$$U(t) = R_p i(t) + \int_0^t K(t-u) i(u) du \quad (20 a)$$

Aquí la función de respuesta al impulso $K(t)$ es positiva y caracteriza el comportamiento eléctrico de la interfaz en una primera aproximación lineal. Si R_d representa la resistencia de la interfaz a la corriente directa:

$$\int_0^\infty K(t) dt = R_d \quad (20 b)$$

Las caídas de potencial a través de las capas dobles se toman referidas a la fem de equilibrio (Moore, 1962), de modo que esta última se elimina de las ecuaciones.

Como el generador de impulsos impone $U(t)$, conviene invertir la ecuación (20 a). Se obtiene:

$$i(t) = \frac{1}{R_p} \left(U(t) - \int_0^t L(t-u) U(u) du \right) \quad (21 a)$$

La función $L(t)$ también es positiva y verifica:

$$\int_0^\infty L(t) dt = \frac{R_d}{R_p + R_d} \quad (21 b)$$

Cuando se aplica un pulso de voltaje de amplitud constante U_0 , la ecuación (21 a) se reduce a la siguiente:

$$i(t) = \frac{U_0}{R_p + R_d} (1 + \varphi(t)) \quad (22)$$

Por definición:

$$\varphi(t) = \frac{R_d}{R_p} - \left(1 + \frac{R_d}{R_p} \right) \int_0^t L(u) du \quad (23)$$

De (23) y (21 b) se desprende que la función $\varphi(t)$ es positiva y monótona decreciente, desde

$\varphi(0) = \frac{R_d}{R_p}$ hasta cero cuando $t \rightarrow \infty$. Entonces de (22) resulta que el pulso de corriente $i(t)$

disminuye desde el comienzo hasta el final del pulso de voltaje, tal como sugiere la figura 4 (b). De (21 c) se desprende que $L(t)$ tiende a cero más rápido que $K(t)$ a medida que pasa el tiempo. Como consecuencia, en la Figura 9 (b) $i(t)$ disminuye más rápido que lo que aumenta $U(t)$ en la Figura 9 (a).

Un pulso rectangular de voltaje será un pulso justo umbral $U_u(t)$ si el pulso de corriente conjugado de duración t_p cumple la condición de umbral establecida empleando el criterio de la funcional de excitación para un pulso catódico:

$$\int_0^{t_p} G(t_p - t) i_u(t) dt = \omega_c \quad (24)$$

Por otra parte, si U_u es la amplitud umbral de un pulso de voltaje de duración t_p , de la fórmula (22) se desprende que:

$$i_u(t) = \frac{U_u}{R_p + R_d} (1 + \phi(t)) \quad (25)$$

De (24) y (25) resulta la siguiente fórmula para la relación entre la amplitud de voltaje y la duración de los pulsos catódicos:

$$U_u(t_p) = \frac{(R_p + R_d) \omega_c}{\int_0^{t_p} G(t) dt + \int_0^{t_p} G(t_p - t) \phi(t) dt} \quad (26)$$

Teniendo en cuenta: la fórmula (14), que $I_{Rb} = \frac{\omega_c}{t_{s,I}}$ y que $\lim_{t_p \rightarrow \infty} \int_0^{t_p} e^{-\frac{(t_p-t)}{t_{s,I}}} \phi(t) dt = 0$, sustituyendo (14) en (26) se obtiene la siguiente fórmula que relaciona la amplitud umbral de un pulso rectangular de voltaje controlado con su duración:

$$U_u(t_p) = \frac{U_{Rb}}{\left(1 - e^{-\frac{t_p}{t_{s,I}}}\right) + \frac{1}{t_{s,I}} \int_0^{t_p} e^{-\frac{(t_p-t)}{t_{s,I}}} \phi(t) dt} \quad (28)$$

En esta última fórmula:

$$U_{Rb} = \lim_{t_p \rightarrow \infty} U_u(t_p) = (R_p + R_d) I_{Rb} \quad (29)$$

Así pues, las reobases para pulsos rectangulares de voltaje y las reobases para pulsos rectangulares de corriente se conectan entre sí a través de la resistencia total $R_p + R_d$ vista por el generador de pulsos en condiciones de corriente continua.

El factor rebase de corriente en la fórmula (29) contribuye a incrementar la rebase de voltaje con el aumento en el radio del electrodo, en el espesor del casquete de tejidos no excitables interpuesto entre el electrodo y el miocardio y con el cambio en la modalidad de estimulación de monopolar a bipolar, puesto que la rebase es proporcional a $\gamma \lambda_{xy}^2 + (r_0 + e)^2$.

No obstante, en el otro factor presente en la mencionada fórmula, aparece R_p . La componente dominante de este resistor óhmico se comporta en función del radio r_0 aproximadamente como $\frac{1}{r_0}$. Puesto que un factor aumenta y el otro disminuye al aumentar el radio del electrodo, cabe

esperar que la rebase de voltaje presente un mínimo para un cierto radio del electrodo. Este comportamiento de la rebase de voltaje, sobre el cual Werner Irnich llamó la atención por primera vez, se ha podido confirmar en trabajos experimentales.

Si los electrodos son impolarizables, $K(t)$ y $L(t)$ se anulan al igual que $\phi(t)$.

En ese caso las curvas amplitud umbral versus duración se comportan igual para pulsos de corriente y para pulsos de voltaje. Pero si los electrodos se polarizan, de la fórmula (18) se desprende que cuando la duración del pulso aumenta, las amplitudes umbral de los pulsos rectangulares de voltaje se aproximan a su rebase más rápido que las amplitudes umbral de los pulsos

Aspectos Biomatemáticos de la Cardioestimulación Eléctrica Crónica
(Biomathematical Aspects of Chronic Electrical Cardiac Stimulation)
 April 1983 (reviewed July 1919)

rectangulares de corriente se aproximan a su propia reobase.

Por definición, las constantes de tiempo para los pulsos de voltaje y de corriente vienen dados

por los límites $t_{s,U} = \frac{\lim_{t_p \rightarrow 0} (t_p U_u(t_p))}{U_{Rb}}$ y $t_{s,I} = \frac{\lim_{t_p \rightarrow 0} (t_p I_u(t_p))}{I_{Rb}}$

Entonces de (5) y (18) resulta, teniendo en cuenta que $\varphi(0) = \frac{R_d}{R_p}$:

$$t_{s,U} = \frac{t_{s,I}}{1 + \varphi(0)} = \frac{R_p}{R_p + R_d} t_{s,I} \quad (30)$$

Los resultados experimentales confirman las predicciones que se desprenden de la fórmula (30) para los electrodos convexos convencionales (Irnich, 1980): en igualdad de las demás condiciones, si los electrodos se polarizan, la constante de tiempo para los pulsos umbral de voltaje de forma rectangular es siempre menor que la constante de tiempo para los pulsos umbral de corriente de forma rectangular, y la diferencia entre ellas aumenta cuando aumenta el valor de la resistencia de la interfaz R_d en condiciones de corriente continua.

Además, para un intervalo de radios de electrodo tal que R_p es un orden de magnitud mayor que R_d , ambas constantes de tiempo deberían aumentar con el radio en forma análoga.

La Figura 11 presenta un esquema idealizado de un circuito para **estimulación monopolar**. Está formado por el generador de pulsos del marcapaso, el cable del cátodo con una resistencia óhmica R_c , un modelo de la capa doble electroquímica en la interfaz entre la superficie de la cabeza del electrodo y los tejidos y la resistencia de los tejidos representada por dos resistencias óhmicas en serie, R_{T1} (correspondiente al casquete de tejidos no excitables) y R_{T2} (correspondiente al miocardio y el resto de los tejidos hasta alcanzar el ánodo ubicado en la superficie de la unidad generadora de los pulsos).

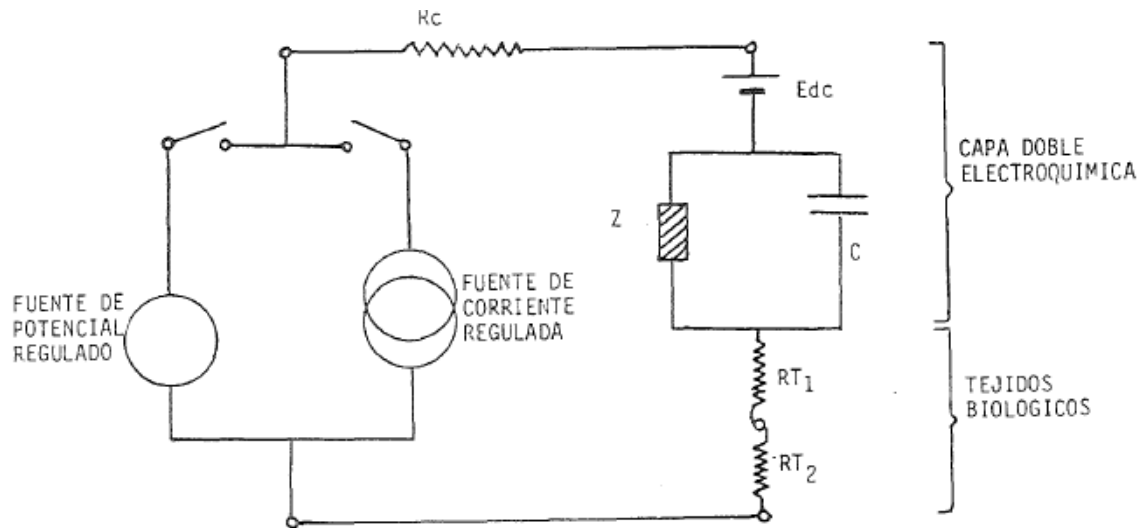


Figura 11. Esquema idealizado del circuito formado por el marcapaso y el área bioeléctrica pasiva.

En la figura se puede ver dos fuentes en el generador de pulsos: una de voltaje controlado y la otra de corriente controlada. La capa doble electroquímica está formada por una fuente de fem de corriente continua que representa la diferencia de potencial galvánico de equilibrio, a través

Aspectos Biomatemáticos de la Cardioestimulación Eléctrica Crónica
(Biomathematical Aspects of Chronic Electrical Cardiac Stimulation)
 April 1983 (reviewed July 1919)

de la interfaz, en serie con la combinación en paralelo de un capacitor de Helmholtz $C = C_H$ con un resistor farádico $Z = R_F$.

En este caso particular:

$$R_p = R_c + R_{T1} + R_{T2} \quad (31)$$

$$R_d = Z = R_F \quad (32)$$

$$K(t) = \frac{1}{C_H} \exp\left[-\frac{t}{\tau_F}\right] \quad (t \geq 0) \quad (33)$$

$$L(t) = \frac{1}{\tau_U} \exp\left[-\frac{t}{\tau_U}\right] \quad (t \geq 0) \quad (34)$$

$$\tau_F = R_F C_H \quad (35)$$

$$\frac{1}{\tau_U} = \frac{1}{\tau_F} + \frac{1}{R_p C_H} \quad (36)$$

$$\varphi(t) = \frac{R_F}{R_p} \exp\left[-\frac{t}{\tau_U}\right] \quad (37)$$

Para un modelo de cátodo esférico de radio r_0 rodeado de un casquete interno de tejidos no excitables de espesor promedio $\bar{e}(n)$ (donde n representa una variable temporal discreta, por ejemplo los días consecutivos en los que se efectúan mediciones como las informadas en Fian-dra, Suárez-Antola y otros, 1981) y conductividad promedio $\bar{\sigma}_i(n)$, y de un casquete externo infinito que comprende al resto de los tejidos, de radio interno $r_0 + \bar{e}(n)$ y conductividad promedio $\bar{\sigma}_e$, se tiene, siendo α un factor de corrección geométrica:

$$R_{T1}(n) \approx \frac{1}{4\pi \alpha \bar{\sigma}_i(n)} \left(\frac{1}{r_0} - \frac{1}{r_0 + \bar{e}(n)} \right) \quad (38 a)$$

$$R_{T2}(n) \approx \frac{1}{4\pi \alpha \bar{\sigma}_e} \left(\frac{1}{r_0 + \bar{e}(n)} \right) \quad (38 b)$$

Las fórmulas (38) permiten describir la variación de $R_p = R_c + R_{T1} + R_{T2}$ asociada a las modificaciones que sufren las propiedades de la barrera eléctrica interpuesta entre la superficie del cátodo y el tejido excitable, una vez que se produce la reacción inflamatoria al cuerpo extraño luego de implantado el electrodo.

El edema, la infiltración celular y la formación de una cápsula fibrosa van alterando la conductividad y el radio externo del casquete de tejidos no excitables adyacente al electrodo.

Las variaciones en el espesor $\bar{e}(n)$ del casquete de tejidos no excitables y en $R_p(n)$, junto con las fórmulas halladas para las variables globales del umbral, suministran una base teórica para analizar el incremento fisiológico del umbral.

La distancia promedio $\bar{e}$ aumenta progresivamente con el desarrollo de la reacción tisular, pero una vez completado y retraído el depósito de fibrina, $\bar{e}$ se estabiliza, generalmente después de haber sufrido una cierta disminución (Szabo y Solti, 1975).

Si se produce una infección asociada al proceso reactivo a micro traumas mecánicos causados por la motilidad ventricular, las variaciones en la conductividad eléctrica y en la distancia entre el electrodo y el miocardio pueden ser aún más considerables.

Discusión y Conclusiones

-Para estudiar los problemas que se plantean en relación con los umbrales de estimulación eléctrica del miocardio parece conveniente introducir una distinción entre excitabilidad global y excitabilidad local en el marco de una descripción funcional del sistema electrodo-miocardio como la propuesta.

- La generalización de un modelo de cable tridimensional excitable y no lineal, para describir la polarización de las membranas de un medio anisótropo y homogéneo, permitió dotar de un fundamento teórico al concepto de masa crítica introducido por Lindemans para describir el umbral de estimulación del miocardio mediante electrodos externos. Se obtuvo una ecuación que restringe las dimensiones posibles de esa masa crítica, asimilada a un elipsoide (o a un hemielipsoide) crítico de células miocárdicas.

-Se modeló el tejido cardíaco como un medio conductor homogéneo y anisótropo, compuesto por dos medios superpuestos (el intracelular y el extracelular) conectados por membranas excitables. No se tuvo en cuenta los posibles efectos de la anisotropía desigual ni de heterogeneidades en los patrones de polarización producidos por el cátodo. El presente modelo del flujo de corriente en el miocardio ventricular, en su estado actual, parece demasiado simplificado.

-En el modelo de membrana utilizado en este trabajo no se tuvieron en cuenta las variables de recuperación. Para continuar con el abordaje analítico, se podría incorporar una variable de recuperación mediante un modelo matemático del tipo del introducido por Fitz-Hugh y Nagumo (Fitz-Hugh, 1969).

-A diferencia de la longitud límite de Rushton deducida por Noble para una fibra excitable, la deducción de las dimensiones de los elipsoides críticos efectuada en este trabajo muestra que a esos elipsoides les corresponde una familia de infinitos estados de polarización umbral que pueden aparecer en un mismo miocardio.

-Cual sea la región crítica que en cada caso corresponda tener en cuenta para estudiar la génesis de un potencial de acción, depende de las regiones de influencia de los electrodos sobre el miocardio. Esas regiones se caracterizan por un apartamiento significativo de los voltajes transmembrana de sus valores en reposo, provocado por el campo de corrientes eléctricas generado por el electrodo del marcapaso.

-Para estimulación mediante pulsos rectangulares de corriente controlada, las fórmulas obtenidas predicen el aumento de las reobases de corriente y las constantes de tiempo para pulsos de corriente, con el incremento del radio del electrodo, el incremento del espesor del casquete de tejidos no excitables interpuesto entre el electrodo y el miocardio y con el cambio en la modalidad de estimulación de monopolar a bipolar.

-Para estimulación mediante pulsos rectangulares de voltaje controlado, las fórmulas obtenidas utilizando un modelo lineal para describir las propiedades eléctricas de la interfaz electrodo-tejidos, relacionan las reobases de voltaje y las constantes de tiempo (para pulsos de voltaje controlado) con la resistencia variable de los tejidos, la resistencia de la capa doble electroquímica de la interfaz a la corriente continua, y con las reobases de corriente eléctrica y las constantes de tiempo para pulsos de corriente, respectivamente.

Predicen las modificaciones en el umbral de voltaje con las variaciones en las dimensiones, forma y polarización del electrodo, así como con las modificaciones en la resistencia de los tejidos asociadas a la formación del casquete de tejidos no excitables.

Aspectos Biomatemáticos de la Cardioestimulación Eléctrica Crónica
(Biomathematical Aspects of Chronic Electrical Cardiac Stimulation)
April 1983 (reviewed July 1919)

-Empleando un modelo de cátodo esférico con un factor geométrico de corrección para tener en cuenta geometrías más realistas, y asumiendo un comportamiento óhmico para el conductor de volumen de los tejidos en las condiciones imperantes durante la estimulación del corazón mediante electrodos externos, se obtuvieron fórmulas que relacionan las resistencias del casquete de tejidos no excitables y la del resto de los tejidos, con las conductividades eléctricas promedio y el espesor promedio del casquete de tejidos no excitables. Esas fórmulas permiten describir los efectos de la reacción al cuerpo extraño que se produce una vez implantado el electrodo.

-Los eléctricos modelos lineales para las interfaces entre los electrodos y los tejidos pueden resultar en una simplificación excesiva de la complejidad real de la interfaz. El umbral de no linealidad depende, entre otras variables posibles, del material del electrodo y su forma (Jaron, Briller y otros, 1969).

Una vez franqueado ese umbral, se modifica el capacitor de Helmholtz (generalmente aumenta) al igual que la fuerza electromotriz que surge de la interacción entre varios procesos fisicoquímicos que se desarrollan en diferentes lugares y en diferentes instantes. La resistencia farádica, considerada como parámetro constante, deja de ser aplicable.

- Si bien la evidencia experimental conocida por el autor confirma las predicciones que resultan de las fórmulas obtenidas en este trabajo, en general esa confirmación es solamente cualitativa. Esto es debido a que la evidencia proviene de experimentos que no se diseñaron específicamente para poner a prueba las fórmulas presentadas y discutidas en este trabajo.

-Queda entonces para investigaciones posteriores deducir y contrastar las consecuencias que se obtienen del abordaje teórico presentado aquí, corregir los errores cometidos y sustituir el presente marco teórico por uno más adecuado para el análisis de la estimulación del corazón mediante electrodos de marcapaso.

Apéndice:

Consideremos ahora, brevemente, el proceso que conduce a la fórmula que permite determinar si un pulso de corriente catódica de duración t_p es un pulso $i_u(t)$ justo umbral:

$$\int_0^{t_p} G_I(t_p - t) i_u(t) dt = Q_c$$

Se puede partir de un replanteo que generaliza una observación debida a Trautwein (Trautwein, 1975): para que la estimulación sea exitosa es necesario transportar una cantidad crítica de carga a través de un área adecuada de membrana celular excitable, membrana que se encuentra inicialmente en reposo, tal que permita que esa membrana se polarice hasta un estado umbral.

Dicho de otro modo, el electrodo estimulador debe ser capaz de generar en el lugar adecuado un patrón de densidad de corrientes locales de suficiente amplitud y duración como para que se produzca una transferencia de carga a través de las membranas que supere un valor crítico (Fozzard, 1979).

Suponemos que el cable tridimensional ocupa la región $z \geq 0$. Introduciendo las constantes de espacio $\lambda_{xx}^2 = \frac{R_m}{R_x}$ $\lambda_{yy}^2 = \frac{R_m}{R_y}$ $\lambda_{zz}^2 = \frac{R_m}{R_z}$ y la constante de tiempo $\tau_m = R_m C_{m,v}$, la ecuación

del cable tridimensional (9) linealizada en torno al voltaje de reposo se puede poner de la forma (refiriendo los voltajes al de reposo):

Aspectos Biomatemáticos de la Cardioestimulación Eléctrica Crónica
(Biomathematical Aspects of Chronic Electrical Cardiac Stimulation)
April 1983 (reviewed July 1919)

$$\tau_m \frac{\partial}{\partial t} V_m + V_m \approx \lambda_{xx}^2 \frac{\partial^2}{\partial X^2} V_m + \lambda_{yy}^2 \frac{\partial^2}{\partial Y^2} V_m + \lambda_{zz}^2 \frac{\partial^2}{\partial Z^2} V_m$$

Definiendo las nuevas coordenadas $X = \frac{x}{\lambda_{xx}}$ $Y = \frac{y}{\lambda_{yy}}$ esta última ecuación queda así:

$$\tau_m \frac{\partial}{\partial t} V_m + V_m \approx \frac{\partial^2}{\partial X^2} V_m + \frac{\partial^2}{\partial Y^2} V_m + \lambda_{zz}^2 \frac{\partial^2}{\partial Z^2} V_m$$

Asumiendo ahora que, para z constante, los perfiles de despolarización en las nuevas variables espaciales verifican $V_m(t, X, Y, z) = V_m\left(t, \sqrt{X^2 + Y^2}, z\right)$, la Figura 6 (bis) siguiente muestra, para un instante de tiempo dado, dos perfiles de potencial transmembrana correspondientes a dos valores de z . Ambos presentan simetría de revolución respecto del eje z . Cerca de éste son cóncavos y más lejos son convexos.

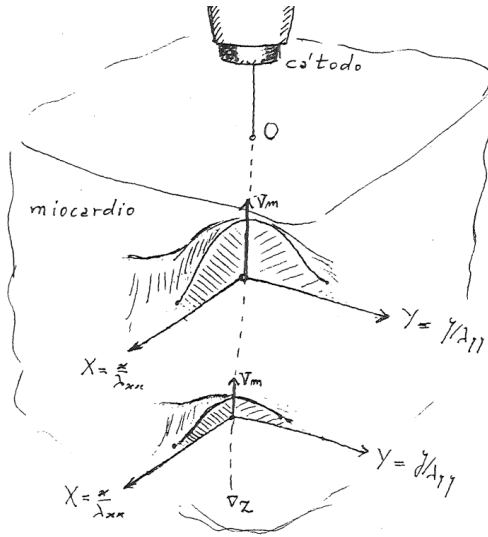


Figura 6 (bis). La figura muestra la despolarización de las membranas del modelo de cable tridimensional situadas en dos planos ortogonales al eje de simetría. Uno más próximo y el otro más alejado respecto del cátodo.

La Figura 12 muestra, a la izquierda, la traza de uno de esos perfiles de voltaje transmembrana en un plano que pasa por el eje de simetría. Por la simetría de revolución asumida, esas trazas son todas iguales al pasar de un plano por el eje a otro, siempre que z se mantenga constante. Aproximamos la superficie por su paraboloides osculante en el punto $X = Y = 0$, como aparece indicado a la izquierda.

A la derecha aparece la traza circular de ese paraboloides en el plano de las variables X, Y

Aspectos Biomatemáticos de la Cardioestimulación Eléctrica Crónica
(Biomathematical Aspects of Chronic Electrical Cardiac Stimulation)
 April 1983 (reviewed July 1919)

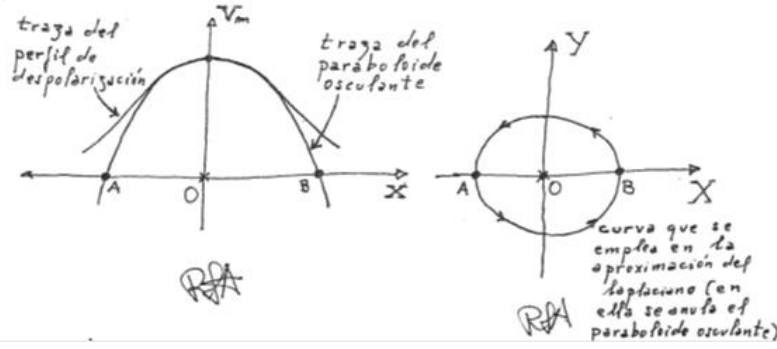


Figura 12. Para un mismo valor de z : A la izquierda se esbozó la traza del perfil de voltaje transmembrana en el cable tridimensional y la traza del paraboloides osculante a ese perfil. A la derecha, se observa la traza circular del paraboloides osculante sobre el plano determinado por las variables

$$X = \frac{x}{\lambda_{xx}} \quad Y = \frac{y}{\lambda_{yy}}$$

Como los voltajes se refieren ahora al voltaje de reposo V_R , es posible aproximar

$$\frac{\partial^2}{\partial X^2} V_m(t, 0, 0, z) + \frac{\partial^2}{\partial Y^2} V_m(t, 0, 0, z) \text{ por } -\gamma \frac{\lambda_{xy}^2}{(r_0 + e)^2} V_m(t, 0, 0, z).$$

Esta aproximación se obtiene comenzando con el desarrollo de Taylor del perfil de voltaje, hasta el segundo orden en torno al punto $X = Y = 0$, para t y z dados:

$$V_m(t, X, Y, z) = V_m(t, 0, 0, z) + X \frac{\partial V_m}{\partial X}(t, 0, 0, z) + Y \frac{\partial V_m}{\partial Y}(t, 0, 0, z) + \frac{1}{2} X^2 \frac{\partial^2 V_m}{\partial X^2}(t, 0, 0, z) + X Y \frac{\partial^2 V_m}{\partial X \partial Y}(t, 0, 0, z) + \frac{1}{2} Y^2 \frac{\partial^2 V_m}{\partial Y^2}(t, 0, 0, z) + o(X^2 + Y^2)$$

Si se desprecian los términos de orden superior al segundo se obtiene la ecuación del paraboloides osculante. El término que se presenta en las derivadas cruzadas se anula por razones de simetría.

Si Γ representa el círculo donde este paraboloides corta el plano X, Y , integramos sobre ese círculo y obtenemos:

$$\int_{\Gamma} V_m(t, X, Y, z) ds \approx \ell(\Gamma) V_m(t, 0, 0, z) + \frac{1}{2} \left(\int_{\Gamma} X^2 ds \right) \frac{\partial^2 V_m}{\partial X^2}(t, 0, 0, z) + \frac{1}{2} \left(\int_{\Gamma} Y^2 ds \right) \frac{\partial^2 V_m}{\partial Y^2}(t, 0, 0, z)$$

Como $V_m(t, X, Y, z)$ se anula sobre Γ , el miembro de la izquierda es nulo.

$$\text{Además: } \int_{\Gamma} X^2 ds = \int_{\Gamma} Y^2 ds = \frac{1}{2} \int_{\Gamma} (X^2 + Y^2) ds$$

Si R es el radio del círculo Γ , $\ell(\Gamma) = 2\pi R$ y $\frac{1}{2} \int_{\Gamma} (X^2 + Y^2) ds = \pi R^3$ por lo cual:

$$\frac{\partial^2 V_m}{\partial X^2}(t, 0, 0, z) + \frac{\partial^2 V_m}{\partial Y^2}(t, 0, 0, z) \approx -\frac{4\pi}{R^2} V_m(t, 0, 0, z)$$

Asumimos que, independientemente de z , $\frac{4\pi}{R^2} = \gamma \frac{\lambda_{xy}^2}{(r_0 + e)^2}$ siendo $\frac{1}{\lambda_{xy}^2} = \frac{1}{2} \left(\frac{1}{\lambda_{xx}^2} + \frac{1}{\lambda_{yy}^2} \right)$

Entonces, sobre el eje de simetría:

Aspectos Biomatemáticos de la Cardioestimulación Eléctrica Crónica
(Biomathematical Aspects of Chronic Electrical Cardiac Stimulation)
 April 1983 (reviewed July 1919)

$$\tau_m \frac{\partial}{\partial t} V_m(t, 0, 0, z) + \left(1 + \gamma \frac{\lambda_{xy}^2}{(r_0 + e)^2} \right) V_m(t, 0, 0, z) \approx \lambda_{zz}^2 \frac{\partial^2}{\partial z^2} V_m(t, 0, 0, z)$$

Integrando entre $z = 0$ (el punto más próximo al cátodo) y $z = +\infty$, teniendo en cuenta que $\frac{\partial}{\partial z} V_m(t, 0, 0, z)$ debe tender a cero cuando $z \rightarrow +\infty$, y multiplicando ambos miembros por la capacidad $C_{m,V}$ por unidad de volumen del cable tridimensional, definiendo la carga por unidad

de área $\omega(t) = C_{m,V} \int_0^{+\infty} V_m(t, 0, 0, z) dz$, la constante de tiempo $t_{s,I} = \frac{\tau_m}{1 + \gamma \frac{\lambda_{xy}^2}{(r_0 + e)^2}}$ y la

constante de espacio $\lambda_s = \frac{\lambda_{zz}(r_0 + e)}{\sqrt{\gamma \lambda_{xy}^2 + (r_0 + e)^2}}$ resulta esta ecuación diferencial ordinaria (para

la nueva variable de estado $\omega(t)$ que resume la dinámica de la polarización):

$$\frac{d}{dt} \omega(t) + \frac{1}{t_{s,I}} \omega(t) \approx \frac{\lambda_s^2}{t_{s,I}} \left(-C_{m,V} \frac{\partial}{\partial z} V_m(t, 0, 0, 0) \right)$$

Por otra parte: $-\frac{\partial}{\partial z} V_m(t, 0, 0, 0) = \frac{i(t)}{4\pi \alpha (r_0 + e)^2 \bar{\sigma}}$ donde $\bar{\sigma}$ es la conductividad del conductor de volumen de los tejidos.

Integrando la ecuación para $\omega(t)$ entre $t = 0$ y $t = t_p$ con $\omega(0) = 0$ (pues trabajamos llamando V_m a lo que denominamos $V_m - V_R$ en el cuerpo principal del texto) se obtiene:

$$\int_0^{t_p} \exp \left[-\frac{(t_p - t)}{t_{s,I}} \right] i(t) dt = \frac{\tau_m}{\lambda_{zz}^2} C_{m,V} 4\pi \alpha \bar{\sigma} (r_0 + e)^2 \omega(t_p) = Q(t_p)$$

Si el pulso catódico es un pulso justo umbral $i_u(t)$ cuando al final del pulso la carga por unidad de área $\omega(t_p)$ alcanza un valor crítico ω_c , se obtiene la condición:

$$\int_0^{t_p} \exp \left[-\frac{(t_p - t)}{t_{s,I}} \right] i_u(t) dt = Q_c \quad (A 1)$$

Donde por definición aparece una cantidad de carga crítica:

$$Q_c = \frac{\tau_m}{C_{m,V} \lambda_{zz}^2} 4\pi \alpha \bar{\sigma} (r_0 + e)^2 \omega_c \quad (A 2)$$

Entonces:

$$I_{Rb} = \frac{Q_c}{t_{s,I}} = \frac{4\pi \alpha \bar{\sigma}}{C_{m,V} \lambda_{zz}^2} \left[\gamma \lambda_{xy}^2 + (r_0 + e)^2 \right] \omega_c \quad (A 3)$$

Finalmente:

$$t_{s,I} = \frac{\tau_m}{1 + \gamma \frac{\lambda_{xy}^2}{(r_0 + e)^2}} \quad (A 4)$$

Aspectos Biomatemáticos de la Cardioestimulación Eléctrica Crónica
(Biomathematical Aspects of Chronic Electrical Cardiac Stimulation)
April 1983 (reviewed July 1919)

Con esto se justifica el marco teórico planteado en las páginas 12 y 13, en la sección “Deducción preliminar de la fórmula de Lapicque-Hill: análisis de los umbrales de captura mediante pulsos de corriente controlada.”

Agradecimientos:

-Al Ing. Carlos A. Leguizamón, antiguo jefe del Grupo Conjunto de Biomatemáticas, de la Comisión de Energía Atómica de Argentina y del Departamento de Matemáticas, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales de la Universidad de Buenos Aires, por su apoyo y aliento durante la fase inicial de las investigaciones resumidas en este trabajo.

-Al Dr. Orestes Fiandra, quien guió al autor a través de las complejidades de la electrocardiología médica y la estimulación cardíaca artificial.

Referencias bibliográficas

Bockris, J. y Drazic, D. Electrochemical Science, Taylor & Francis, New York, 1972.

Burton A. Physiology and Biophysics of the Circulation, Year-Book Medical Publishers, Chicago, 1972.

Chapman, R. y C. Fry, An analysis of the cable properties of frog ventricular myocardium, J. Physiol., 1978, **283**: 263-282.

Christer, J. Sylvén H. y otros, Pacing Threshold interval with decreasing and increasing output, PACE, 1982, **5**: 646-649.

Davson H. y Eggleton M. Starling and Lovatt Evans Principles of Human Physiology, Churchill, London, 1968.

Doenecke P, Flöthner R, Rettig G y otros, Studies in short- and long-term threshold changes. En Schaldach M y Furman S (Eds) Advances in pacemaker technology. Engineering in Medicine 1. Springer, Berlin, 1975.

Fiandra O, Espasandín W, Fernández Barbieri F y otros, Self-anchoring electrode for implantable pacemakers. American Heart Journal 1976; **91**(4): 468-474.

Fiandra O, Suárez-Antola R y otros. Estimulación endocárdica. Observaciones post implantación de electrodos permanentes. Revista Estimulación Cardíaca, 1981; **2**(4): 209-220.

Fitz-Hugh, R. Mathematical models of excitation and propagation in nerve. En H. P. Schwan (Ed.) Biological Engineering, McGraw-Hill, New York, 1969.

Fozzard, H. y M. Schoenberg. Strength-duration curves in cardiac Purkinje fibres: effects of liminal length and charge distribution, J.Physiol. (London),1972: **226**:593-618.

Fozzard, H. Conduction of the Action Potential, in Handbook of Physiology, The Cardiovascular System I, pp. 335-356, 1979.

Aspectos Biomatemáticos de la Cardioestimulación Eléctrica Crónica
(Biomathematical Aspects of Chronic Electrical Cardiac Stimulation)
April 1983 (reviewed July 1919)

Greatbach, W. y Kahn, A. Physiological Electrodes. En Ray, Ch. (Ed) Medical Engineering, Year-Book Medical Publishers, Chicago, 1974.

Irnich W. Engineering concepts of pacemaker electrodes. En Schaldach M y Furman S (Eds) Advances in pacemaker technology. Engineering in Medicine 1. Springer, Berlin, 1975.

Irnich W. The chronaxie time and its practical importance. PACE 1980; **3**(2): 292-301.

Jack, J., Noble D. y R. Tsien, Electric current flow in excitable cells, Clarendon Press, Oxford, 1975.

Jaron, D., Briller, S. Scwan H. y Geselowitz, D. Nonlinearities of cardiac pacemaker's electrodes, IEEE Transactions on Biomedical Engineering, **16**:132-138, 1969.

Kac, M. Some mathematical models in science, Science, 1969; **166**: 695-699.

Kyrala, A. Theoretical Physics: Applications of vectors, matrices, tensors and quaternions, William Saunders, Philadelphia, 1967.

Landau, L. y Lifchitz, E. Electrodynamics of continuous media, Course of Theoretical Physics, Volume 8, Pergamon Press, Oxford, 1960.

Lindemans, F. Electrical stimulation of heart muscle, Ph.D. Thesis, 1977, Uthrecht: Elinkwijk.

Moore, W. Physical Chemistry, Longmans Green & Co, Londres, 1962.

Rabotnov, A. Elements of hereditary solid mechanics, MIR, Moscú, 1980.

Suárez-Antola R. Teoría de Electrodo de Campo Constante en la Cardio-estimulación Eléctrica Crónica. II Congreso Internacional de Bio-matemática. Buenos Aires, 1984.

Suárez-Antola R. The time constants for cathodic make stimulation of electrical syncytia: an application to cardiac pacing. Proceedings of the Annual Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Philadelphia, 2006.

Szabo, Z. y Solti, F. The significance of tissue reaction around the electrode and the late myocardial threshold. En Schaldach M. y Furman S. (Eds) Advances in pacemaker technology. Engineering in Medicine 1. Springer, Berlin, 1975.

Talbot, S.A. y Gessner, U. Systems Physiology, Wiley, New York, 1973.

Trautwein, W. Electrophysiological aspects of cardiac stimulation. En Schaldach M. y Furman S. (Eds) Advances in pacemaker technology. Engineering in Medicine 1. Springer, Berlin, 1975.

Urschel, Ch. y Sonnenblick, E. Mechanics of cardiac function. En Ray, Ch. (Ed) Medical Engineering, Year-Book Medical Publishers, Chicago, 1974.